

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-209290

(43)公開日 平成11年(1999)8月3日

(51)Int.Cl.  
A 61K 31/71  
// C 07H 17/08

識別記号  
ABS

F I  
A 61K 31/71  
C 07H 17/08

ABS  
B

審査請求 未請求 請求項の数10 FD 外国語出願 (全16頁)

(21)出願番号 特願平10-48478

(22)出願日 平成10年(1998)1月26日

特許法第30条第1項適用申請有り 1997年8月9日 発行の「ザ・ランセット (THE LNACET) Vol ume350, Number 9075」に発表

(71)出願人 598006222

ヘキスト・マリオン・ルセル  
フランス国92800ピュトー, テラス・ベリ  
ニ, 1

(72)発明者 追って補充  
追って補充

(74)代理人 弁理士 倉内 基弘 (外1名)

(54)【発明の名称】 心臓血管障害を予防し又は低減させるためのロキシスロマイシンの新規な用途

(57)【要約】

【課題】 心臓血管事故を予防し又は低減させるためのロキシスロマイシンの新規な用途を提供する。

【解決手段】 本発明は、心臓血管事故を予防し又は低減させるための製葉組成物を製造するためのロキシスロマイシンの新規な用途、詳しくは不安定な狭心症及び非Q-波心筋梗塞を最近罹った成人患者の治療に、典型的な心臓血管療法と併用されるロキシスロマイシンの用途に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 心臓血管事故を予防し又は低減させるための製薬組成物を製造するためのロキシスロマイシンの新規な用途。

【請求項2】 急性冠状動脈事故を予防し又は低減させるための製薬組成物を製造するための請求項1に記載のロキシスロマイシンの用途。

【請求項3】 不安定な狭心症及び非Q-波心筋梗塞を最近罹った成人患者の治療に、典型的な心臓血管療法と併用される請求項1又は2に記載のロキシスロマイシンの用途。

【請求項4】 再発性の重い虚血性事故を予防し又は低減させるための請求項1～3のいずれかに記載のロキシスロマイシンの用途。

【請求項5】 20～50日の間に経口で1日当たり100～500mgのロキシスロマイシンを使用する急性冠状動脈症候群の治療方法。

【請求項6】 20～50日の間に経口で1日当たり100～500mgのロキシスロマイシンを使用する、不安定な狭心症及び非Q-波心筋梗塞を最近罹った成人患者の治療方法。

【請求項7】 1か月の間に経口で1日当たり250～350mgのロキシスロマイシンを使用する請求項5又は6に記載の治療方法。

【請求項8】 1か月の間に経口で1日当たり300mgのロキシスロマイシンを使用する請求項7に記載の治療方法。

【請求項9】 1か月の間に経口で1日当たり300mgのロキシスロマイシンの錠剤1個を使用する請求項8に記載の治療方法。

【請求項10】 1か月の間に経口で1日当たり2回で250mgのロキシスロマイシンの錠剤2個を使用する請求項7に記載の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、心臓血管事故を予防し又は低減させるためのロキシスロマイシン(Roxithromycin)の新規な用途に関する。本発明は、心臓血管事故を予防し又は低減させるため製薬組成物を製造するためのロキシスロマイシンの用途に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ロキシスロマイシン、即ち9-[O-[(2-メトキシ)エトキシ]メチル]オキシムエリスロマイシンは、多くの国において商標名「RULID」として周知の抗生物質である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、心臓血管事故を予防し又は低減させるための新規な薬剤を提供することを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、急性冠状動脈症候群を予防し又は低減させるため製薬組成物を製造するためにロキシスロマイシンを使用する。さらに詳しくは、本発明は、不安定な狭心症及び非Q-波心筋梗塞を最近罹った成人患者の治療に、典型的な心臓血管療法と併用する形で、ロキシスロマイシンを使用することに関する。特に、本発明は、再発性の重い虚血性事故を予防し又は低減させるためのロキシスロマイシンの用途に関する。

## 10 【0005】

【発明の実施の形態】また、本発明は、20～50日の間に経口で1日当たり100～600mgのロキシスロマイシンを使用する急性冠状動脈症候群の治療方法に関する。さらに、本発明は、20～50日の間に経口で1日当たり100～600mgのロキシスロマイシンを使用する、不安定な狭心症及び非Q-波心筋梗塞を最近罹った成人患者の治療方法、例えば、1か月の間に経口で1日当たり250～350mgのロキシスロマイシンを使用する治療方法に関する。好ましい治療方法のうちでも、特に、1か月の間に経口で1日当たり300mgのロキシスロマイシンを使用する治療方法、例えば、1か月の間に経口で1日当たり300mgのロキシスロマイシンの錠剤1個を使用し又は1か月の間に経口で1日当たり2回で150mgのロキシスロマイシンの錠剤2個を使用する治療方法が挙げられる。

## 20 【0006】

【実施例】下記の実施例において、本発明を例示するためのいくつかの好ましい具体例を説明する。しかし、本発明はこれらの特定の具体例に限定されるものではない。

## 30 【0007】例1～3：製薬組成物

## 例1

150mgのロキシスロマイシンと、1gの最終重量とするに充分な補助剤であるでんぶん、タルク及びステアリン酸マグネシウムを含有する錠剤を調製した。

## 【0008】例2

300mgのロキシスロマイシンと、1gの最終重量とするに充分な補助剤であるでんぶん、タルク及びステアリン酸マグネシウムを含有する錠剤を調製した。

## 40 【0009】例3

300mgのロキシスロマイシンと、1.5gの最終重量とするに充分な補助剤であるでんぶん、タルク及びステアリン酸マグネシウムとを含有する錠剤を調製した。

## 【0010】臨床研究

この研究は、不安定な狭心症又は非Q-波心筋梗塞を罹った患者のダブルブラインドの、無作為抽出の、多中心の、平行するグループによる、偽薬により制御されたバイロット研究であった。

## 50 【0011】パネル1：包含基準及び除外基準

## 包含基準

- ・年齢>21才
- ・48時間前に少なくとも10分間継続する安静時の狭心症の発現
- ・ECG（心電図）上の虚血性心臓疾患の証拠
- ST部分の低下  
 $\geq 0.1 \text{ mV}$ の短いSTの上昇（>15分間）
- ・少なくとも2本の隣接リード線におけるT-波の反転
- ・心臓酵素の上昇（正常の上限より上の総クレアチニンキナーゼ（CK）、即ち総CKの>3%のCK対イソエンザイムMB）
- ・心筋梗塞、経皮-経管腔による冠状動脈血管形成術又は冠状動脈バイパス移植の履歴
- ・いずれかの冠状動脈の $\geq 7.0\%$ の心臓管腔狭窄を示す冠状動脈血管造影法の履歴
- 【0012】除外基準
  - ・Q-波心筋梗塞を発生する証拠
  - ・左脚ブロック
  - ・肝不全又は腎不全
  - ・鬱血性心不全又はマクロライド系抗生物質と相互作用することが知られた薬剤による治療を含めてマクロライド療法に対する禁忌
- 【0013】パネル2：一次終点
  - ・少なくとも2本の隣接リード線におけるST-T変化（ $\geq 0.1 \text{ mV}$ のST-Tの上昇若しくは低下及び（又は）T-波の反転）を伴って少なくとも5分間継続するか及び（又は）事故に続いて24時間以内に血管再生術を行う決定を促す数回の再発性虚血-胸痛
  - ・正常よりも高められた急性心筋梗塞-クレアチニンキナーゼ-MB（CK-MB）（及び総CKの少なくとも3%）並びに正常の上限の2倍のCK値。Q-波の心筋梗塞は、5分間以上継続し、次いでECGの少なくとも2本の隣接リード線に新しい有意のQ-波（ $\geq 0.03 \text{ s}$ ）が出現する胸痛として規定した。
  - ・心臓の虚血に起因する死亡
- 【0014】入院時に全ての患者は所定のタイプのための基準を満たした。不安定狭心症及び非Q-波の心筋梗塞に対するブラウンワールド分類のIII bを毎日100~325mgのアスピリン、静脈内投与による三硝酸グリセリン、分別してないヘパリン（基準時点の1.9~2.5倍の活性化された部分的なトロンボプラスチン結合を与えるように調節した薬量で）により最低で72時間及び最高で8日間にわたり処置した。適当ならば、β-ブロッカー又はカルシウムチャネルブロッカーも投与した。協定上の療法を開始した後、患者を無作為に、30日間にわたりロキシストロマイシン150mgを1日当たり2回経口投与するグループ又は外観及び味がロキシストロマイシンと類似する偽薬を1日当たり2回経口投与するグループに割り当てた。処置は、最低で72時間（即ち、6回の投薬）及び最高で30日間継続した。追跡調査ための通院は、研究のための処置の開始から31

日目、90日目及び6か月後に予定された。無作為の割り当ては、各センターにより準備されたコンピューターで一般化されたリストに従って行われた。患者のコード及び研究の処置を入れた一塗りの密封された封筒が用意され、安全な場所に保存された。封筒のどれも、薬剤に関連するのではないかと思われる重大な副作用が患者の誰かに現れない限り開封されるべきでなかった。

【0015】包含基準及び除外基準を図1に示す。

【0016】一次的効能評価の終点を図2に示す。一つよりも多い終点が任意の一人の患者に見られたならば、データ検討委員会は最悪とみなされる終点を次の順序：重い再発性虚血、心筋梗塞及び死亡の順序で割り当てる。二重終点は死亡+急性心筋梗塞として規定され、三重複合終点は死亡、急性心筋梗塞+再発性狭心症と規定された。二次的評価は、血清学的な応答（31日目、90日目及び6か月後のC. pneumoniae に特異性の1gGタイマー（微小免疫蛍光検査法により測定））及び炎症性応答（基準時点及び研究の31日目のC-反応性たんぱく質濃度（炎症のeマーカーとして））であった。

【0017】結果

研究に組み込まれた205人の患者のうち、3人は包含基準を満たし損ねた（図1を参照）。残りの適格な202人をロキシストロマイシン（n=102）のグループ又は偽薬（n=100）のグループに無作為に割り当てる。少なくとも72時間（6回の投薬）にわたり研究のための処置を受けた患者の二次的分析を行った。202人の患者のうち、ロキシストロマイシンによる処置を受けた9人の患者及び偽薬による処置を受けた7人の患者は、冠状動脈バイパス移植（図1を参照：ロキシストロマイシン処置グループで3人、偽薬処置グループで4人）又は抗生物質療法（ロキシストロマイシン処置グループで2人）の必要性のために、或いは柔順性の欠如のために研究を完了しなかった。最低で72時間の処置期間を完了した患者のうち、偽薬処置グループからの63人（6.3%）の患者及びロキシストロマイシン処置グループからの66人（6.5%）の患者は30日間の処置期間を完了した。偽薬処置グループ及びロキシストロマイシン処置グループの双方の平均処置期間は、24（SD 11）日であった。

【0018】基準時点において、年齢、性別、以前のアスピリンの使用及び心臓血管の履歴に関して二つのグループの間には有意の差異はなかった（表1を参照）。基準時点において、ロキシストロマイシン処置グループの102人の患者のうちで48人（47%）及び偽薬処置グループの患者の49人（49%）に少なくとも1/64の1gGタイマーが認められた（p=0.8）。糖尿病

の異なった罹患率にもかかわらず、これらの患者についての事故の発生率は類似していた（ロキシスロマイシン処置グループで1人、偽薬処置グループで2人、 $p = 0.2$ ）。最終的な診断は、ロキシスロマイシンで処置された11人（11%）の患者及び偽薬で処置された9人（9%）の患者で非Q-波心筋梗塞であった。

【0019】表2は、202人の適格な患者における治療意図の分析の結果を示す。偽薬処置グループでは二重終点の発生率は4%であったのに対してロキシスロマイシン処置グループでは0%であり（ $p = 0.058$ ）、また9%の三重終点に対して2%であった（ $p = 0.032$ ）。患者の誰もが31日目に追跡調査された。

【0020】表3は、72時間の（被検薬を6回投与）の最低処置期間を終了し且つ31日目に追跡調査された186人の患者における二次的効能分析の結果を示す。\*

\*これらの知見は、ロキシスロマイシン療法が複合三重終点の割合の有意の低下と関連していることを示す（ $p = 0.018$ ）。

【0021】偽薬処置グループでは、4回の事故が0日と6日目の間に起こり（44%）、5回の事故が7日目と30日目の間に起こった（56%）が、ロキシスロマイシン処置グループではたった1回の事故が5日目に起こった。重大な薬物に関連した不利な事故は認められなかった。しかし、上に示した結果は、ロキシスロマイシンにより30日間にわたり処置された患者については、偽薬処置グループと比べて、重い虚血性事故の発生率の有意の低下があることを示す。

【0022】

【表1】

	ロキシスロマイシン (n = 102)	偽薬 (n = 100)
年齢（才、SD）	61 (12)	61 (12)
男	78 (76 %)	71 (71 %)
高血圧	57 (56 %)	55 (55 %)
喫煙習慣	26 (26 %)	27 (27 %)
糖尿病*	18 (18 %)	8 (8 %)
異脂肪血症	66 (65 %)	63 (63 %)
以前の		
急性心筋梗塞	49 (48 %)	47 (47 %)
冠状動脈バイパス移植	16 (15 %)	20 (20 %)
経皮経管性冠状動脈血管形成術	21 (21 %)	18 (18 %)
アスピリン	65 (64 %)	57 (57 %)

\*  $p = 0.04$

表1：基準時の特徴

【0023】

【表2】

	偽薬 (n=100)	ロキソロマイシン (n=102)	P 未調整*	P 調整
再発性狭心症	5	2	0.277	0.831
急性心筋梗塞	2	0	0.244	0.732
死亡	2	0	0.244	0.732
二重終点士	4	0	0.058	0.116
三重終点S	9	2	0.032	0.064

\* フィッシャーの精密試験：ポンフェロニにより修正されたフィッシャーの

精密試験：急性心筋梗塞+虚血性死亡

S 重い再発性狭心症+急性心筋梗塞+虚血性死亡

表2：72時間から31日までに起った事故

\* \* [表3]

[0024]

	偽薬 (n=93) (%)	ロキソロマイシン (n=93) (%)	P 未調整*	P 調整
再発性狭心症	5 (5 %)	1 (1 %)	0.211	0.693
急性心筋梗塞	2 (2 %)	0	0.497	0.90
死亡	2 (2 %)	0	0.497	0.90
二重終点士	4 (4 %)	0	0.121	0.242
三重終点S	9 (10 %)	1 (1 %)	0.018	0.036

\* フィッシャーの精密試験：ポンフェロニにより修正されたフィッシャーの

精密試験：急性心筋梗塞+虚血性死亡

S 重い再発性狭心症+急性心筋梗塞+虚血性死亡

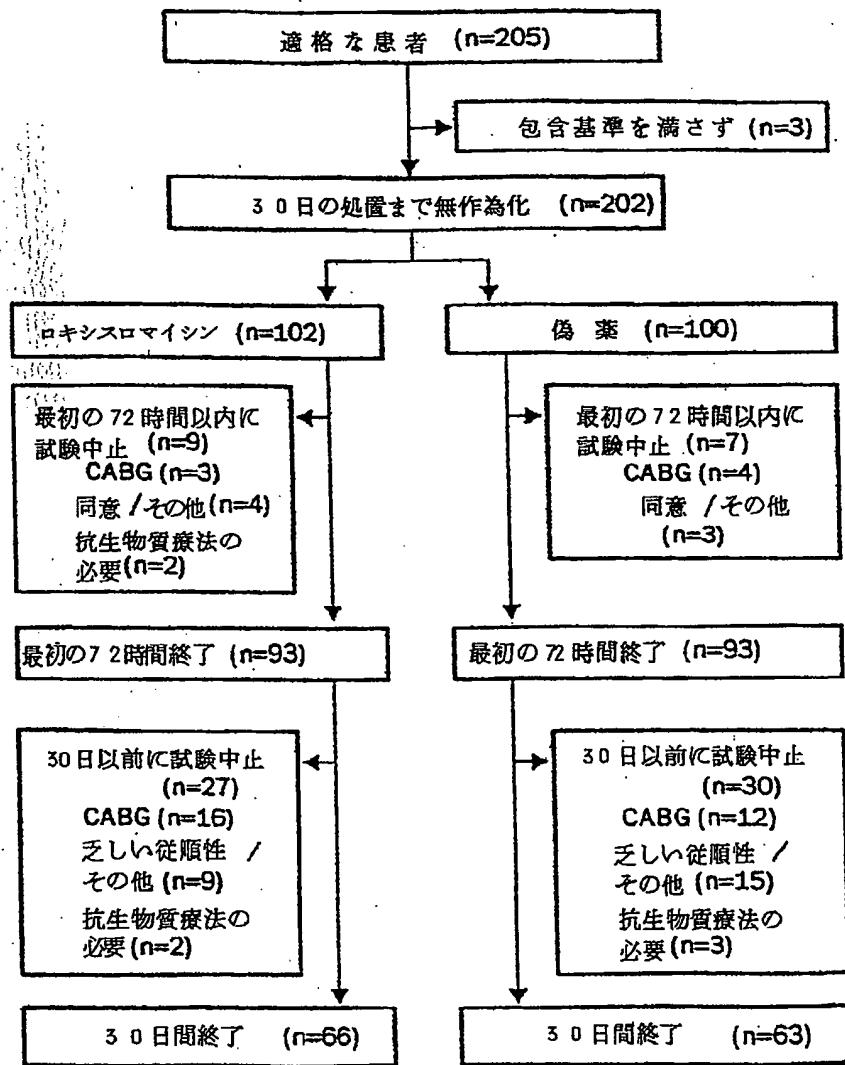
表3：最低72時間の処置を終了した患者に起った事故

【図面の簡単な説明】

化したものである。

【図1】臨床試験の受けた被験者のグループ分けを図式

【図1】



## 〔外国語明細書〕

## 1. Title of invention

New use of Roxithromycin to prevent or reduce  
cardiovascular events

## 2. Claims

- 1 - Use of Roxithromycin to prepare pharmaceutical compositions in order to prevent or reduce cardiovascular events.
- 2.- Use of Roxithromycin according to claim 1 to prepare pharmaceutical compositions to prevent or reduce acute coronary syndroms.
- 3.- Use of Roxithromycin according to claim 1 or 2 in treatment of adult patients who suffered recently from unstable angina and non Q-wave myocardial infarction in combination with classical cardiovascular therapy.
- 4.- Use of Roxithromycin according to any of the claims 1 to 3 in order to prevent or reduce recurrent major ischaemic events.
- 5.- Method of treatment of acute coronary syndroms using 100 to 500 mg of Roxithromycin per day orally during 20 to 50 days.
- 6.- Method of treatment of adult patients who suffered recently from unstable angina and non q-wave myocardial infarction using 100 to 500 mg of Roxithromycin per day orally during 20 to 50 days.
- 7.- Method of treatment according to claim 5 or 6 using 250 to 350 mg of Roxithromycin per day orally during one month.
- 8.- Method of treatment according to claim 7 using 300 mg of Roxithromycin per day orally during one month.

9.- Method of treatment according to claim 8 using one tablet of 300 mg of Roxithromycin per day orally during one month.

10.- Method of treatment according to claim 7 using two tablets of 250 mg of Roxithromycin twice a day orally during one month.

### 3. Detailed Description of the Invention

#### Technical field to which the invention pertains

The present invention relates to a new use of Roxithromycin to prevent or reduce cardiovascular events.

This invention relates to the use of Roxithromycin to prepare pharmaceutical compositions in order to prevent or reduce cardiovascular events.

#### Prior art

Roxithromycin or 9-[0-[(2-methoxy) ethoxy] méthyl] oxime erythromycin is a well known antibiotic sold in many countries under the Trade Mark RULID.

#### Means for solving the problem

This invention relates to the use of Roxithromycin to prepare pharmaceutical compositions to prevent or reduce acute coronary syndroms.

This invention relates more specifically in treatment of adult patients who suffered recently from unstable angina and non Q-wave myocardial infarction in combination with classical cardiovascular therapy.

This invention relates more specifically to prevent or reduce recurrent major ischaemic events.

## Embodiments of the invention

The invention relates also to a method of treatment of acute coronary syndroms using 100 to 600 mg of Roxithromycin per day orally during 20 to 50 days.

The invention relates to method of treatment of adult patients who suffered recently from unstable angina and non q-wave myocardial infarction using 100 to 600 mg of Roxithromycin per day orally during 20 to 50 days, for example a method of treatment using 250 to 350 mg of Roxithromycin per day orally during one month.

Among the more preferred treatment is the treatment using 300 mg of Roxithromycin per day orally during one month, for example using one tablet of 300 mg of Roxithromycin per day orally during one month or using two tablets of 150 mg of Roxithromycin twice a day orally during one month.

## Examples

In the following examples, there are described several preferred embodiments to illustrate the invention.

However it is to be understood that the invention is not intended to be limited to the specific embodiments.

EXAMPLES 1 A 3 : Pharmaceutical compositions.EXAMPLE 1 :

Tablets were prepared containing 150 mg of Roxithromycin and sufficient excipient of starch, talc and magnesium, stearate for a final weight of 1 g.

EXAMPLE 2 :

Tablets were prepared containing 300 mg of Roxithromycin and sufficient excipient of starch, talc and magnesium, stearate for a final weight of 1 g.

EXAMPLE 3 :

Tablets were prepared containing 300 mg of Roxithromycin and sufficient excipient of starch, talc and magnesium, stearate for a final weight of 1,5 g.

CLINICAL STUDY

This study was a double-blind, randomised, prospective, multicentre, parallel-group, placebo-controlled pilot study of patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction.

**Panel 1 : Inclusion and exclusion criteria.**

Inclusion criteria.

- Age > 21 years.
- Episode of angina at rest lasting at least 10 minutes in the previous 48 hours.
- Evidence of ischaemic heart disease on ECG:
  - ST segment depression
  - Transient ST elevation (> 15 minutes) of  $\geq 0.1$  mV
  - T-wave inversions, in at least two contiguous leads.
- Cardiac enzyme elevation (total creatinine kinase (CK) above upper limit of normal or CK to isoenzyme MB  $> 3\%$  of total CK).
- History of myocardial infarction, percutaneous transluminal coronary angioplasty, or coronary artery bypass graft.
- History of coronary angiography showing  $\geq 70\%$  arterial lumen narrowing in any coronary artery.

Exclusion criteria.

- Evidence of evolving Q-wave myocardial infarction.
- Left-bundle-branch block.
- Hepatic or renal failure.
- Congestive heart failure or contraindications to macrolide therapy, including treatment with drugs known to interact with macrolides.

**Panel 2: Primary endpoints.**

• Several recurrent ischaemia-chest pain lasting at least 5 minutes with ST-T changes in at least two contiguous leads (ST elevation or depression  $\geq 0.1$  mV and/or T-wave inversion) and/or prompting decision to revascularise within 24 hours following the event.

. Acute myocardial infarction-creatinine kinase-MB (CK-MB) elevated above normal (and at least 3% of total CK) and CK value twice the upper limit of normal. Q-wave myocardial infarction was defined as chest pain lasting 5 minutes or more followed by the appearance of new significant Q waves ( $\geq 0.03$  s) in at least two leads in the ECG.

. Death-due to cardiac ischaemia.

At admission, all patients meeting the criteria for type.

IIIb of Braunwald's classification for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction were treated with 100-325 mg aspirin a day, intravenous glyceryl trinitrate, unfractionated heparin (with the dose adjusted to give an activated partial thromboplastin time of 1.9-2.5 times baseline) for a minimum of 72 hours and a maximum of 8 days;  $\beta$ -blockers or calcium-channel blockers were administered when appropriate.

After conventional therapy had been started and patients were randomly allocated either roxithromycin 150 mg orally twice a day or placebo, similar to the roxithromycin tablets in appearance and taste, orally twice a day for 30 days. Treatment was continued for a minimum of 72 hours (or six doses) and a maximum of 30 days. Follow-up visits were scheduled at day 31, day 90, and 6 months after the start of the study treatment.

Random allocation was done according to a computer-generated list prepared by each center. A set of sealed envelopes containing patient codes and study treatment was prepared and stored in a secure place. None of the envelopes were to be opened unless a serious side-effects, suspected to be drug related, developed in any of the patients.

The inclusion and exclusion criteria are given in panel

1.

The primary efficacy assessment endpoints are given in panel 2. If more than one endpoint was seen in any one patient, the Data Review Board Committee assigned the

endpoint considered the worst in sequence: severe recurrent ischaemia, myocardial infarction, death. The double endpoint was defined as death plus acute myocardial infarction, and the triple composite endpoint was defined as death, acute myocardial infarction, and recurrent angina.

The secondary assessments were: serological response (C pneumoniae-specific IgG titres (measured by micro-immuno-fluorescence) at day 31, day 90, and at 6 months); and inflammatory response (C-reactive protein concentrations (as a marker of inflammation) at baseline and day 31 of the study).

The analysis of the primary clinical endpoints (ischaemic death, acute myocardial infarction, and severe recurrent ischaemia) was done in patients who completed a minimum treatment period of 72 hours (six doses) up to day 31.

#### Results.

Of the 205 patients recruited into the study, three failed to meet the inclusion criteria (figure). The remaining 202 eligible patients were randomly assigned roxithromycin (n=102) or placebo (n=100). A secondary analysis of patients who took the study treatment for at least 72 hours (six doses) was done. Of the 202 patients nine patients of the roxithromycin-treated and seven patients of the placebo-treated group did not complete the minimum 72 hours, because of the need for coronary artery bypass grafting (seen: three on roxithromycin and four on placebo) or antibiotic therapy (two on roxithromycin), or because of lack of compliance.

Among patients who completed the minimum 72 hours treatment period, 63 (63%) patients from the placebo-treated group and 66 (65%) patients from the roxithromycin-treated group completed the 30-day treatment period. The average period of treatment in both, the placebo and roxithromycin groups were 24 (SD 11) days.

There were no significant differences between the two groups with regard to age, sex, previous aspirin use, and cardiovascular history at baseline (table 1). IgG titres of at least 1/64 were observed at baseline in 48 (47%) of the 102 patients on roxythromycin and 49 (49%) of the patients in the placebo group ( $p=0.8$ ). Despite the different prevalence of diabetes, the incidence of events for those patients was similar (one on roxithromycin and two on placebo;  $p=0.2$ ). The final diagnosis was non-Q-wave myocardial infarction in 11 (11%) patients treated with roxithromycin and nine (9%) of the placebo-treated patients.

Table 2 shows the results of the intention-to-treat analysis in the 202 eligible patients; in the group treated with placebo the incidence of the double endpoint was 4% versus 0% in the roxithromycin group ( $p=0.058$ ), and the triple endpoint of 9% versus 2% ( $p=0.032$ ). None of the patients were lost to follow-up at 31 days.

Table 3 shows the secondary efficacy analysis results in 186 patients who completed the minimum treatment period of 72 hours (six doses of study drug) and were followed up for 36 days. These findings show that roxithromycin therapy is associated with a significant reduction in the composite triple endpoint rates ( $p=0.018$ ).

In the placebo group four events occurred between day zero and day six (44%) and five events between days seven and 30 (56%); the only event in the roxithromycin group occurred on day five. No serious drug-related adverse events were observed.

So, the results presented show that for patients treated with Roxithromycin for a period of 30 days, there is a significant reduction in the occurrence of major ischaemic events compared with the placebo group.

	Roxithromycin (N=102)	Placebo (N=100)
Age (years; SD)		
Male	61 (12)	61 (12)
Hypertension	78 (76%)	71 (71%)
Smoking habit	57 (56%)	55 (55%)
Diabetes*	26 (26%)	27 (27%)
Dyslipidaemia	18 (18%)	8 (8%)
	66 (65%)	63 (53%)
Previous		
Myocardial infarction	48 (48%)	47 (47%)
Coronary artery bypass grafting	16 (16%)	20 (20%)
Percutaneous transluminal coronary angioplasty	21 (21%)	16 (16%)
Aspirin	65 (64%)	57 (57%)

\* p=0.04

Table 1 : Baseline characteristics.

	Placebo (N=100)	Roxithromycin (n=102)	P	Unadjusted*	Adjusted
Recurrent angina	5	2	0.277	0.831	
Acute myocardial infarction	2	0	0.244	0.732	
Death	2	0	0.244	0.732	
Double endpoint ±	4	0	0.058	0.116	
Triple endpoint §	9	2	0.032	0.064	

\* Fisher's exact test ; Bonferroni-corrected Fisher's exact test; acute myocardial plus ischaemic death; § Severe recurrent angina, plus acute myocardial, plus ischaemic death.

Table 2 : Events that occurred from 72 h to day 31.

	Placebo (N=103) (%)	Roxithromycin (n=93)	P	Unadjusted*	Adjusted
Recurrent angina	5 (5%)	1 (1%)	0.211	0.693	
Acute myocardial infarction	2 (2%)	0	0.497	0.90	
Death	2 (2%)	0	0.497	0.90	
Double endpoint ±	4 (4%)	0	0.121	0.242	
Triple endpoint §	9 (10%)	1 (1%)	0.018	0.030	

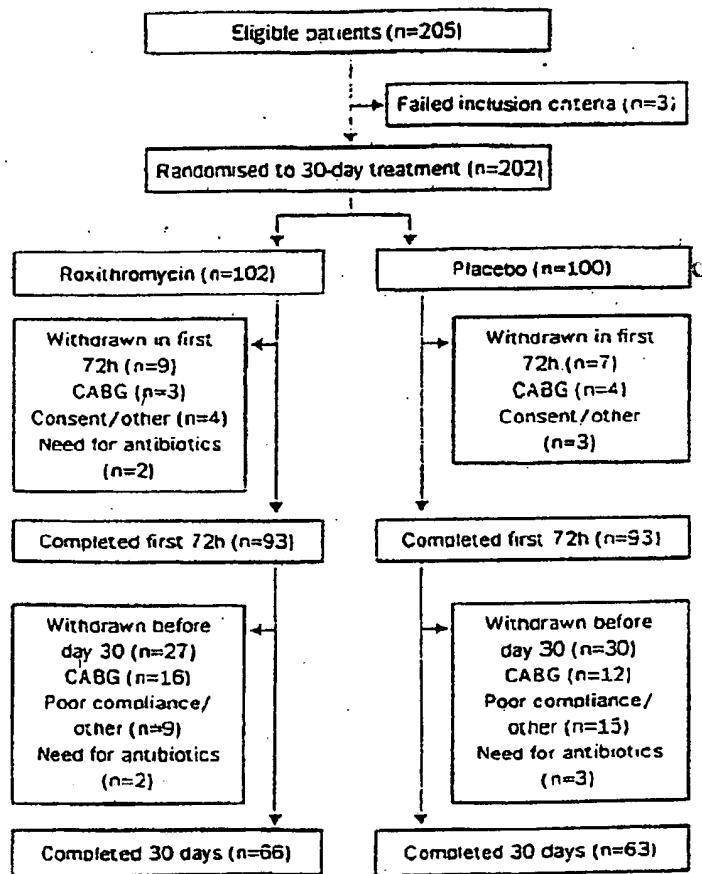
\* Fisher's exact test ; Bonferroni-corrected Fisher's exact test; acute myocardial plus ischaemic death; § Severe recurrent angina, plus acute myocardial, plus ischaemic death.

Table 3 : Events occurring in patients who completed minimum 72 h active treatment.

#### 4. Brief Description of Drawing

Figure 1 shows a profile of the trial.

Figure 1



## 1. Abstract

Use of Roxithromycin to prepare pharmaceutical compositions in order to prevent or reduce cardiovascular events, and more particularly in treatment of adult patients who suffered recently from unstable angina and non Q-wave myocardial infarction in combination with classical cardiovascular therapy.

## 2. Representative Drawing

none